

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

59

Int. Cl. 2:

C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

60 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 27 57 157 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 57 157

21

Aktenzeichen:

P 27 57 157.9-42

22

Anmeldetag:

19. 12. 77

23

Offenlegungstag:

21. 6. 79

34

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten Steroiden

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

72

Erfinder:

Neef, Günter, Dr.; Eder, Ulrich, Dr.; Haffer, Gregor, Dr.;
Sauer, Gerhard, Dr.; Nickolson, Robert, Dr.; 1000 Berlin

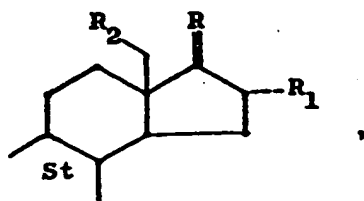
Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 27 57 157 A 1

2757157

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten Steroiden
der allgemeinen Formel



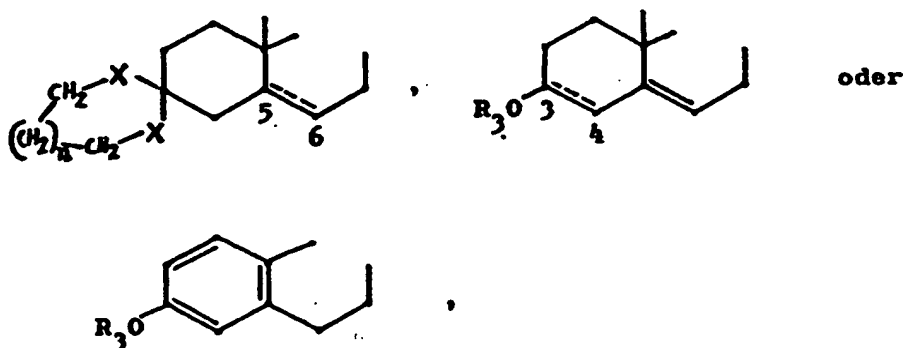
worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,

R₂ für Wasserstoff oder Methyl

und St für



- 2 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmle - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Moritz Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenberg 50 HRB 280 u. AG Kamen HRB 5081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-104, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

34 PH W 357K

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

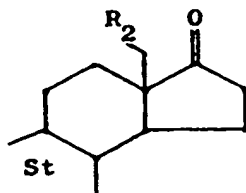
$C_3 \text{---} C_4$ und $C_5 \text{---} C_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R_3 für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen,

dadurch gekennzeichnet,

daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin R_2 und St die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden
Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem
protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen
oberhalb Raumtemperatur umgesetzt und das so erhaltene 17-
Keto-N.N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80°C bis
Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen
Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt,
anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R_1Y ,

909825/0552

2757157

worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16 α -Alkyl-17-Keto-N.N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

909825/0552

4

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten
Steroiden

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanke - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dargatzow
Handelsregister: AG Charlottenburg 30 HRB 233 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

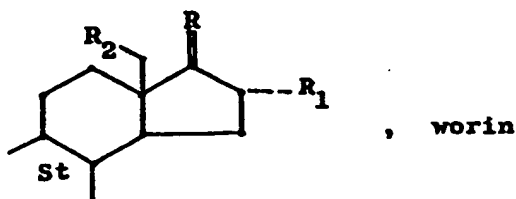
34 14 IV 3573

- K -
5

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

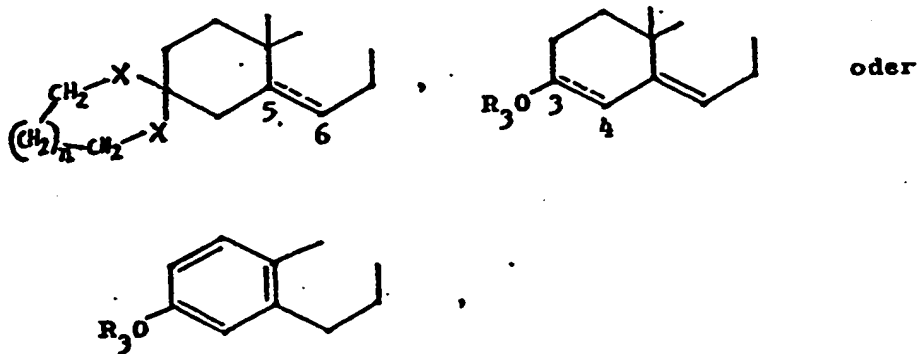
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
16 α -alkylierten 17-Ketosteroiden der allgemeinen Formel



R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,

R₂ für Wasserstoff oder Methyl
und St für



- 5 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Anals - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mitteleisenfeld - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg HRB 283 u. AG Kamen HRB 8064

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 60 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 600 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 261/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-363, Bankleitzahl 100 202 00

54 PM IV 35710

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

$C_3 \text{---} C_4$ und $C_5 \text{---} C_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R_3 für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen.

Bekannterweise ist die stereoselektive Synthese von 16 α -
Alkylsteroiden durch direkte Alkylierung von 17-Ketoenolaten
dadurch erschwert, daß das thermodynamische Gleichgewicht
für Alkylsubstituenten weitgehend auf der Seite der 16 β -
Alkylderivate liegt (A. Bowers, P.G. Holton, E. Necoechea,
and F.A. Kincl, Steroids 1961, 4057). Die Gewinnung der
 α -Isomeren ist nur durch verlustreiche, fraktionierte Kristalli-
sation oder Chromatographie möglich (DT 1 543 266). Zu-
sätzlich tritt bei der basenkatalysierten Alkylierung von
17-Ketoenolaten in erheblichem Umfang Dialkylierung auf.

Ein weiteres bekanntes Verfahren zur stereoselektiven Ein-
führung von 16 α -Alkylsubstituenten setzt als Ausgangsmaterial
16-Oxosteroide voraus, die als solche schwer zugänglich sind und
deren Überführung in die entsprechenden 16 α -Alkyl-17-oxo-

- 6 -

909825/0552

- 6 - 7

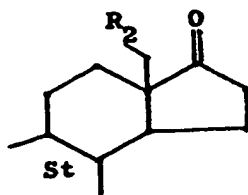
SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

steroide eine Reihe aufwendiger Stufen erfordert (z.B.: G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga and T.Miki, Chem. Pharm. Bull. 25, 1295 (1977)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur selektiven Einführung einer 16 α -Alkylgruppe in 17-Ketosteroide der Androstan- und Östranreihe bereitzustellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin

R₂ und St die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur umsetzt und das so erhaltene 17-Keto-N.N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80 °C bis Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt, anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R₁X,

909825/0552

- 7 -

Vorstand: Dr. Herbert Amis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Henne - Karl Otto Mischewski - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg IS HFRB 280 u. AG Kamen HFRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 60 11
Postfach-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

24 7/4 W 3578

2757157

worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16 α -Alkyl-17-keto-N.N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

Die erfindungsgemäß eingeführte Alkylgruppe R_1 kann sowohl unsubstituiert als auch in an sich bekannter Weise substituiert sein. Unsubstituierte Alkylgruppen sind beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentylgruppe, 2-Methylbutyl-, 2.2-Dimethylbutyl- und die Hexylgruppe.

Substituierte Alkylgruppen können durch Arylgruppen wie z.B. durch Phenyl- oder Toly-, durch Alkoxy-, wie z.B. durch die Äthoxy-, Isopropoxy-, Methoxy-, Butoxy- oder Pentoxygruppe oder durch Mercapto wie Thiomethyl- oder Thioäthyl substituiert sein. Das unsubstituierte Alkyl kann auch ringgeschlossen sein, wie z.B. als Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe. Die Alkylgruppe R_1 kann auch acylsubstituiert sein. Als Acyl kommen an sich alle Reste von physiologisch verträglichen Carbonsäuren infrage. Bevorzugt sind solche, die sich von Alkanoylsäuren mit 2-7 Kohlenstoffatomen ableiten, wie

909825/0552

2757157

z.B. monobasische Alkanoylsäuren wie die Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, α -Äthylbutter-, Pivalin-, Valerian-, Isovalerian-, α -Äthylvalerian-, Trimethylessig-, 2-Methylbutter- oder 3-Äthylbuttersäure, oder cyclische Säuren, vorzugsweise cycloaliphatische Säuren, wie die Cyclopropylidenessig-, Cyclohexylcarbon- oder Cyclohexylessigsäure oder auch carbocyclische Aryl- oder Aralkylsäuren wie die Benzoe, 2-, 3- oder 4-Methylbenzoesäure.

Geeignete Alkalimetall-Basen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind beispielsweise n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiäthylamid, Natriumamid, Kaliumamid und Kalium-tert-butylat.

Die Methode zur Alkylierung von Ketonen über die Zwischenstufe des Hydrazons ist zwar an sich bekannt (E.J. Corey and D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 11), jedoch lassen die publizierten Ergebnisse keinen Rückschluß auf die Stereochemie der Alkylierung von Fünfring-Ketonen, speziell von 17-Ketosteroiden, zu.

Die von Corey et al. beschriebenen Alkylierungsreaktionen von substituierten Cyclohexanonen zeigen, daß der neue Alkylsubstituent axial eingeführt wird. Im Falle von 17-

909825/0552

- 9 -

Vorstand: Dr. Herbert Asmbs · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Homann
Dr. Heinz Hönne · Karl Otto Mittelscheid · Dr. Moritz Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen
Stz der Gesellschaft: Berlin und Dargatzien
Handelsregister: AG Charlottenburg SO 11718 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 63 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101; Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/2006, Bankleitzahl 100 700 10
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

34 PH IV 3578

2757157

Oxosteroiden wäre demzufolge die Alkylierung der quasi-axialen 16 β -Position zu erwarten gewesen. Überraschenderweise wurde jedoch die nahezu ausschließliche Bildung der 16 α -Alkylderivate gefunden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird so durchgeführt, daß man das 17-Ketosteroid zunächst in das 17-Keto-N.N-dimethylhydrazon überführt. Hierzu wird das 17-Ketosteroid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, dessen Siedepunkt zweckmäßigerweise über 60 °C liegen sollte, wie Methanol, Äthanol, Benzol, Toluol, Xylol, Hexamethylphosphortriamid, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril gelöst und in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie o-Ameisensäuretrialkylester, z.B. o-Ameisensäuretriäthylester, mit Dimethylhydrazin längere Zeit in der Wärme umgesetzt. Die Reaktion ist in der Wärme nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden praktisch quantitativ abgelaufen.

Das so erhaltene 17-Keto-N.N-dimethylhydrazon wird anschliessend in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Hexamethylphosphortriamid oder Gemischen davon gelöst und langsam mit einer Alkalimetall-Base, wie z.B. Butyllithium, das

909825/0552

2757157

in einem inerten Lösungsmittel, wie Hexan gelöst ist, versetzt, wobei die Temperatur im Bereich zwischen -80°C und $+20^{\circ}\text{C}$ liegen sollte. Falls die benutzte Alkalimetallbase auch ohne Lösungsmittel benutzt werden kann, entfällt dieses Lösungsmittel im Reaktionsgemisch.

Zu diesem so vorbereiteten Reaktionsgemisch wird gleichfalls langsam das gewünschte Alkylhalogenid R_1Y gegeben, wobei die Alkylierung fast ausschließlich in 16 α -Stellung erfolgt.

Nach erfolgter Alkylierung wird das Hydrazone wieder gespalten. Hierzu wird das Hydrazone in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Hexamethylphosphortriamid, Aceton, Methanol, Äthanol oder Acetonitril, gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Kupfer(II)-chlorid oder Natriumperjodat bei Raumtemperatur behandelt.

Die Schutzgruppe R_3 kann entweder unter den Bedingungen abgespalten werden, die nicht zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts an C-16 führen können, oder die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt erst dann, wenn nach Reduktion des C-17-Ketons eine Isomerisierung am C-16 nicht mehr stattfinden kann. Im letzteren Fall ist die

909825/0552

- 11 -

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Henning - Karl Otto Mitschewski - Dr. Ernst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borkum
Handelsregister: AG Charlottenburg 13 HRB 283 u. AG Kamen HRB 6061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postfach-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 120 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

34 191 W 3078

- XI -
12

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Entfernung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren ohne weiteres möglich.

Die Reduktion der 17-Ketogruppe erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Gut geeignet ist die Reduktion mit komplexen Metallhydriden, wie Natriumborhydrid, in Methanol oder einem anderen protischen Lösungsmittel und Lithiumaluminiumhydrid in einem Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Soll eine gegebenenfalls vorhandene Tetrahydropyranylggruppe abgespalten werden, so erwärmt man das Tetrahydropyranyl-17-keto-16 α -alkylsteroid kurzfristig über Raumtemperatur in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Wasser und Kupfer(II)-chlorid. Die Abspaltung ist bei ca. 50 °C bereits nach wenigen Stunden vollständig, ohne daß dabei eine Isomerisierung des 16-Substituenten beobachtet wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist zwar auch ein mehrstufiges Verfahren, jedoch liefert es im Verhältnis zu den bekannten Verfahren wesentlich höhere Gesamtausbeuten an dem gewünschten 16 α -Alkylsteroid. Die Stereoselektivität der erfindungsgemäßen Reaktion beträgt 94-96 %,

- 12 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanuse - Karl Otto Mittelscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Darghomen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRS 253 u. AG Kamen HRS 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

24 74 17 3370

- 12 -
43

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil,
daß es von leicht zugänglichen 17-Ketosteroiden ausgeht.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind ent-
weder selbst pharmakologisch wirksam oder dienen als
Zwischenprodukte zur Herstellung von bekannten Wirkstoffen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße
Verfahren erläutern.

- 13 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Harbert Asmus - Dr. Christian Druke - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppe
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 230 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

54 11 IV 3576

-13 - 14

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 20 g 3 β -Äthoxy-5-androsten-17-on in 400 ml Äthanol, 60 ml Dimethylhydrazin und 12 ml ortho-Ameisensäuretriäthylester wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ca. 2 l Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 21,0 g 3 β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 97-98 °C.
- b) Eine Lösung von 5 g 3 β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0 °C tropfenweise mit 13 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach Zugabe rührt man 60 Minuten bei 0 °C, tropft anschließend 1,3 ml Methyljodid bei 0 °C dazu und rührt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert mit Essigester. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 5,0 g 3 β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 124,5-125,5 °C.

- 14 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmle - Dr. Christl Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Harms - Karl Otto Mitzelwisch - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10 -
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-3-2, Bankleitzahl 100 202 00

34 Pn IV 32713

- 14 -
45

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

- c) Eine Lösung von 1,4 g 3 β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 63 ml Tetrahydrofuran und 12 ml Wasser wird mit einer Lösung von 1,48 g Kupfer(II)-chlorid in 19 ml Wasser versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Nach Kristallisation aus Diisopropyläther erhält man 1,25 g 3 β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 83-84 °C.

Beispiel 2

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 20 g 3 β -Tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on 20,5 g eines Isomerengemisches von 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazons mit den Schmelzpunkten 127-128 und 143-146 °C.

- b) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) erhält man aus 5 g des zuvor erhaltenen Hydrazons mit Methyljodid 4,95 g 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon
vom Schmelzpunkt 159-161 °C.

nachträglich
geändert

- 15 -

909825/0552

Verstand: Dr. Herbert Asmle - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanneke - Karl Otto Miltner-Scheld - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzhopfen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dargatzow
Handelsregister: AG Charlottenburg (HRA 283) u. AG Kamen HRA 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 60 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 08, Bankleitzahl 109 400 08
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/3008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 74 17 2576

- 15 -
16

2757157

- c) Unter den Bedingungen des Beispiels 1c) erhält man aus 3,0 g des zuvor erhaltenen Hydrazons 2,4 g 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 176-177 °C.

nachträglich
geändert

Beispiel 3

3 g 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon
werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 16 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5 g Kupfer(II)-chlorid 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,1 g 3 β -Hydroxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 137-139 °C.

Beispiel 4

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 5 g Östron-3-methyläther nach Kristallisation aus Acetonitril 5,6 g 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 85-86 °C.
- b) Eine Lösung von 20,4 g 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter den Bedingungen des Beispiels 1b) metalliert und mit 9,2 ml Bromäthan umgesetzt. Man erhält

- 16 -

909825/0552

- 15 - 17

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

20,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-
N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 101-103 °C.

- c) 20.2 g des zuvor erhaltenen 16 α -~~Äthyl~~^{N,N-dimethyl}hydrazons wird unter den Bedingungen des Beispiels 1c) umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in Äthanol gelöst und mit Diisopropyläther kristallisiert. Man erhält 16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on als farbloses Öl.

Patentamt
München

UV: $\epsilon_{280} = 2\ 300$.

Beispiel 5

16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on worden in 200 ml Äthanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2,1 g Natriumborhydrid in 100 ml 80 %iger wässrigem Äthanol unter Eiskühlung versetzt. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt anschliessend vorsichtig mit In-Salzsäure, gießt in Wasser und extrahiert mit Essigester. Man erhält nach Kristallisation aus Diisopropyläther 12,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol vom Schmelzpunkt 75-76 °C.

- 17 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmelt - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dergowice
Handelsregister: AG Charlottenburg 531 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175 101, Bankleitzahl 100 103 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 PH IV 35/78

Beispiel 6

2,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol
werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung
langsam mit 1,4 g Bortribromid versetzt. Man rührt 3 Stunden
unter Eiskühlung, gießt anschließend in gesättigte Natrium-
hydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach
Kristallisation aus Aceton erhält man 1,4 g 16 α -Äthyl-
1.3.5(10)-östratrien-3.17 β -diol vom Schmelzpunkt
195-196 °C.

Beispiel 7

a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) werden 5 g 3-
Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon
mit 2-Drompropan umgesetzt. Man erhält 4,9 g 16 α -
Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-
dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 106-106,5 °C
(Acetonitril).

b) Analog Beispiel 1c) werden aus 4 g 16 α -Isopropyl-3-
methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon
3,8 g 16 α -Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-
17-on vom Schmelzpunkt 94-96 °C erhalten.

909825/0552